

10/537 462

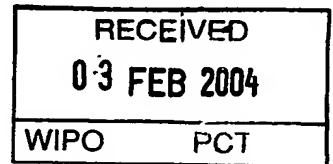
PCT/JP03/15510
03 JUN 2005
04.12.03 #2日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 2 月 6 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 5 5 8 8 0
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 5 5 8 8 0]



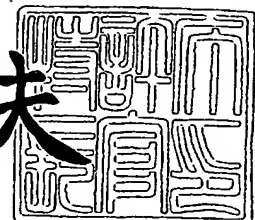
出 願 人
Applicant(s): 株式会社大塚製薬工場

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2.003-3111935

【書類名】 特許願
【整理番号】 82002JP
【提出日】 平成14年12月 6日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/05
【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町住吉字住吉開拓 6 0 - 2 グリーンシ
ャトゥラピユタ 1 0 5 号

【氏名】 松田 憲治

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町鯛浜字西の須 5 1 - 1 0 8

【氏名】 武田 光市

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東 1 6 5

【氏名】 寺尾 敏光

【特許出願人】

【識別番号】 000149435

【氏名又は名称】 株式会社大塚製薬工場

【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-203-0941

【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 館 泰光

【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9705845

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 プロポフォール含有脂肪乳剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 局所麻酔剤を無痛化のために用時混合されるプロポフォール含有脂肪乳剤であって、安定化剤として主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジレイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%を含有することを特徴とするプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項2】 局所麻酔剤を用時混合後の最終濃度が下記組成となるように下記(2)-(5)の各成分を含む請求項1に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤：

- (1)無痛化のための局所麻酔剤の少なくとも1種0.01-1重量%、
- (2)主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジレイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%、
- (3)プロポフォール0.5-5重量%、
- (4)油性成分2-20重量%、および
- (5)乳化剤0.5-5重量%。

【請求項3】 局所麻酔剤が、リドカイン、メピバカイン、プピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、プロカイン、塩化プロカイン、テトラカインおよびこれらの薬理的に許容される酸付加塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項4】 局所麻酔剤が、リドカインおよびその塩酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項3に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項5】 最終濃度で0.01-1重量%となる量の局所麻酔剤を用時混合され

る請求項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項6】 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジリノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種である請求項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項7】 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジリノシトールおよびジステアロイルホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質である請求項6に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項8】 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロールおよびジステアロイルホスファチジン酸からなる群から選ばれるリン脂質である請求項7に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項9】 最終濃度で0.01-1重量%となる量の局所麻酔剤を用時混合後の混合物における安定化剤の含有量が、0.01-0.7重量%である請求項6-8のいずれかに記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項10】 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸である請求項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項11】 安定化剤が、オレイン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸からなる群から選ばれる脂肪酸である請求項10に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項12】 安定化剤が、オレイン酸である請求項11に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項13】 最終濃度で0.01-1重量%となる量の局所麻酔剤を用時混合後の混合物における安定化剤の含有量が、0.2-2重量%である請求項10-12のいずれかに記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項14】 連通可能な仕切手段で区画された複室を有する可撓性容器の一室に請求項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤を収容し、他の一室に無痛化のための局所麻酔剤を収容したことを特徴とするプロポフォル含有脂肪乳剤

収容容器。

【請求項15】 無痛化のための局所麻酔剤0.01-1重量%と共に、安定化剤として主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%を含有することを特徴とする無痛化されたプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項16】 最終濃度で下記組成となる各成分を含む請求項15に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤：

- (1) 無痛化のための局所麻酔剤の少なくとも1種0.01-1重量%、
- (2) 主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%、
- (3) プロポフォル0.5-5重量%、
- (4) 油性成分2-20重量%、および
- (5) 乳化剤0.5-5重量%。

【請求項17】 局所麻酔剤が、リドカイン、メピバカイン、プピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、プロカイン、塩化プロカイン、テトラカインおよびこれらの薬理的に許容される酸付加塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項15に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項18】 局所麻酔剤が、リドカインおよびその塩酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項17に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【請求項19】 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種である請求項15に記載のプロポ

フォール含有脂肪乳剤。

【請求項20】 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジルイノシトールおよびジステアロイルホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質である請求項19に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項21】 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロールおよびジステアロイルホスファチジン酸からなる群から選ばれるリン脂質である請求項20に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項22】 安定化剤の含有量が、0.01-0.7重量%である請求項19-21のいずれかに記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項23】 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸である請求項15に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項24】 安定化剤が、オレイン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸からなる群から選ばれる脂肪酸である請求項23に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項25】 安定化剤が、オレイン酸である請求項24に記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項26】 安定化剤の含有量が、0.2-2重量%である請求項23-25のいずれかに記載のプロポフォール含有脂肪乳剤。

【請求項27】 安定化剤として主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%を含有するプロポフォール含有脂肪乳剤に、無痛化のための局所麻酔剤を用時混合することを特徴とする無痛化されたプロポフォール含有脂肪乳剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、プロポフォル含有脂肪乳剤に関する。特に本発明は、投与(静注)時に疼痛(血管痛)が伴われる弊害を防止乃至緩和するためにリドカインなどの局所麻酔剤を添加することができ、しかもこの添加によっても得られる乳剤が不安定となる弊害を未然に防止した、安定なプロポフォル含有脂肪乳剤に関する。

【0002】

また、本発明はリドカインなどの局所麻酔剤を無痛化剤として配合すると共に、乳化安定化剤として特定のリン脂質および／または脂肪酸を配合してなる、無痛化された安定なプロポフォル含有脂肪乳剤に関する。

【0003】**【従来の技術】**

催眠性を有する脂溶性のプロポフォル(2,6-ジイソプロピルフェノール)は、一般に水中油滴型脂肪乳剤の形態で静脈内注射乃至点滴により直接血液中に投与できる全身麻酔薬または鎮静剤として汎用されている(例えば特許文献1参照)。

【0004】

しかるに、該製剤の投与時には、副作用として高頻度で強い疼痛(血管痛)の発現することが報告されている(非特許文献1参照)。

【0005】

この問題は、上記脂肪乳剤中に無痛化に有効量のリドカインなどの局所麻酔剤を配合することによって解決できる。しかしながら、従来のプロポフォル含有脂肪乳剤は、これにリドカインなどの局所麻酔剤を配合すると、乳剤の安定性が急速に失われて、短時間内に、通常30分以内にエマルジョン粒子が巨大化したり崩壊して水相と油相とに分離し、注射乃至点滴による投与ができなくなることが知られている(非特許文献2参照)。

【0006】

上記リドカインなどの配合による乳化安定性の急激且つ重大な低下を緩和する手段としては、プロポフォル含有脂肪乳剤を構成する水相中に更に安定化剤としてHLB10以上の親水性界面活性剤、例えばポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油などを存在させて、pHを3.0-6.5に調節する技術が提案されている(特許文献2

参照)。この提案された技術によれば、乳化粒子の急速な崩壊は防止できるものの、利用する界面活性剤自体、その安全性が低いものである欠点がある。また、脂肪乳剤にとって最終製品の安全性を確保する上で滅菌を行うことは必須不可欠であるが、本発明者らの研究によれば、上記提案された脂肪乳剤は、製剤の一般的な滅菌操作である高圧蒸気滅菌を行うと、この操作によって水相と油相とに分離し、注射乃至点滴による投与ができなくなることが懸念され、そのような滅菌操作を採用できない欠点があった。

【0007】

【特許文献1】

米国特許第5714520号明細書

【0008】

【特許文献2】

特開2002-179562号公報

【0009】

【非特許文献1】

W. Klemment, J. O. Arndt: British Journal of Anaesthesia, 1991; 67: 281-284

【0010】

【非特許文献2】

E. E. M. Lilley, et al., Anaesthesia, 1996; 51: 815-818

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、プロポフォル含有脂肪乳剤に、その副作用である疼痛の発生を防止乃至緩和するためにリドカインなどの局所麻酔剤を予め配合するか、または用時に配合することができ、しかもその配合によっても、乳剤自体の安定性を損なわれない優れた乳化安定性を有し、しかも安全性にも優れた、改善されたプロポフォル含有脂肪乳剤を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、従来の技術において安定化剤として利用されているHLB10以上の親水性界面活性剤に代えて、特定のリン脂質および脂肪酸を利用するときには、これら自体安全性に優れていることは勿論のこと、何らpH調整を行わずとも、無痛化に有効な充分量の局所麻酔剤の配合によっても優れた乳化安定性を保持し、しかも通常の加熱滅菌操作によってもその優れた乳化安定性は損なわれず、長期に亘って安定なプロポフォル含有脂肪乳剤が得られることを見出した。本発明は、この知見を基礎として完成されたものである。

【0013】

本発明は、下記項1-27に記載の要旨の発明を提供する。

【0014】

項1. 局所麻酔剤を無痛化のために用時混合されるプロポフォル含有脂肪乳剤であって、安定化剤として主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%を含有することを特徴とするプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0015】

項2. 局所麻酔剤を用時混合後の最終濃度が下記組成となるように下記(2)-(5)の各成分を含む項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤：

- (1) 無痛化のための局所麻酔剤の少なくとも1種0.01-1重量%、
- (2) 主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%、
- (3) プロポフォル0.5-5重量%、
- (4) 油性成分2-20重量%、および

(5)乳化剤0.5-5重量%。

【0016】

項3. 局所麻酔剤が、リドカイン、メピバカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、プロカイン、塩化プロカイン、テトラカインおよびこれらの薬理的に許容される酸付加塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0017】

項4. 局所麻酔剤が、リドカインおよびその塩酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である項3に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0018】

項5. 最終濃度で0.01-1重量%となる量の局所麻酔剤を用時混合される項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0019】

項6. 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種である項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0020】

項7. 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジルイノシトールおよびジステアロイルホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質である項6に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0021】

項8. 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロールおよびジステアロイルホスファチジン酸からなる群から選ばれるリン脂質である項7に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0022】

項9. 最終濃度で0.01-1重量%となる量の局所麻酔剤を用時混合後の混合物に

における安定化剤の含有量が、0.01-0.7重量%である項6-8のいずれかに記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0023】

項10. 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸である項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0024】

項11. 安定化剤が、オレイン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸からなる群から選ばれる脂肪酸である項10に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0025】

項12. 安定化剤が、オレイン酸である項11に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0026】

項13. 最終濃度で0.01-1重量%となる量の局所麻酔剤を用時混合後の混合物における安定化剤の含有量が、0.2-2重量%である項10-12のいずれかに記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0027】

項14. 連通可能な仕切手段で区画された複室を有する可撓性容器の一室に項1に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤を収容し、他の一室に無痛化のための局所麻酔剤を収容したことを特徴とするプロポフォル含有脂肪乳剤収容容器。

【0028】

項15. 無痛化のための局所麻酔剤0.01-1重量%と共に、安定化剤として主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジリンイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%を含有することを特徴とする無痛化されたプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0029】

項16. 最終濃度で下記組成となる各成分を含む項15に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤:

- (1) 無痛化のための局所麻酔剤の少なくとも1種0.01-1重量%、
- (2) 主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および/または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%、
- (3) プロポフォル0.5-5重量%、
- (4) 油性成分2-20重量%、および
- (5) 乳化剤0.5-5重量%。

【0030】

項17. 局所麻酔剤が、リドカイン、メピバカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、プロカイン、塩化プロカイン、テトラカインおよびこれらの薬理的に許容される酸付加塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である項15に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0031】

項18. 局所麻酔剤が、リドカインおよびその塩酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種である項17に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0032】

項19. 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種である項15に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0033】

項20. 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジルイノシトールおよびジステアロイルホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質である項19

に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0034】

項21. 安定化剤が、ジステアロイルホスファチジルグリセロールおよびジステアロイルホスファチジン酸からなる群から選ばれるリン脂質である項20に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0035】

項22. 安定化剤の含有量が、0.01-0.7重量%である項19-21のいずれかに記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0036】

項23. 安定化剤が、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸である項15に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0037】

項24. 安定化剤が、オレイン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸からなる群から選ばれる脂肪酸である項23に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0038】

項25. 安定化剤が、オレイン酸である項24に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0039】

項26. 安定化剤の含有量が、0.2-2重量%である項23-25のいずれかに記載のプロポフォル含有脂肪乳剤。

【0040】

項27. 安定化剤として主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジリノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質の少なくとも1種0.01-1重量%および／または主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸の少なくとも1種0.2-5重量%を含有するプロポフォル含有脂肪乳剤に、無痛化のための局所麻酔剤を用時混合することを特徴とする無痛化されたプロポフォル含有脂肪乳剤

の製造方法。

【0 0 4 1】

【発明の実施の形態】

以下、本発明プロポフォル含有脂肪乳剤につき詳述する。

1 局所麻酔剤用時混合用プロポフォル含有脂肪乳剤

局所麻酔剤を用時混合される本発明プロポフォル含有脂肪乳剤(以下、単に「本発明脂肪乳剤」ということがある)は、特定の安定化剤の所定量を含有することを特徴とする以外は、従来より麻酔剤乃至鎮静剤として知られている各種のプロポフォル含有脂肪乳剤と特に異なるものではない。

(1-1)局所麻酔剤

本発明脂肪乳剤に無痛化のために用時混合される局所麻酔剤は、公知の各種のものでよい。該局所麻酔剤には、具体的には、リドカイン、メピバカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、プロカイン、塩化プロカイン、テトラカインおよびそれらの塩酸塩などの薬理的に許容される酸付加塩が包含される。これらは一種単独でも利用することができ、また2種以上併用することもできる。

【0 0 4 2】

局所麻酔剤の本発明脂肪乳剤への用時混合量は、混合して調製される液中における局所麻酔剤の濃度(最終濃度)が約0.01-1重量%、好ましくは0.01-0.5重量%となる量とするのが適当である。

(1-2)プロポフォル含有脂肪乳剤

プロポフォル含有脂肪乳剤の代表例としては、市販の静注用プロポフォル脂肪乳剤を挙げることができる。このものは、有効成分としてのプロポフォルおよび油性成分(脂質成分)を適当な乳化剤を利用して水中に乳化することにより調製される。

【0 0 4 3】

ここで、油性成分としては、通常、植物油が利用される。該植物油の具体例としては、例えば大豆油、綿実油、菜種油、胡麻油、コーン油、落花生油、サフラ

ワ油、オリーブ油、ひまし油などを挙げることができる。また、該油性成分は、中鎖トリグリセリドであってもよい。その具体例としては各種市販のもの、例えば「ココナード」(花王社製)、「ODO」(日清製油)、「ミグリオール」(ミツバ貿易)、「パナセート」(日本油脂)などを挙げることができる。これらの植物油および中鎖グリセリドは、同一群中からまたは異なる群から、適宜混合して利用することができる。更に、油性成分はこれらに限定されることなく、動物油、鉱油、合成油、精油などの一種単独であっても、また2種以上混合したものであってもよい。更に、これらの動物油などを、前記植物油および/または中鎖トリグリセリドと併用したものであってもよい。

【0044】

乳化剤としては、一般に卵黄レシチン、大豆レシチン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリンのようなホスファチジルコリン(天然リン脂質に属する)、およびホスファチジルエタノールアミンが一種単独でまたは2種以上混合して利用される。好ましい乳化剤は卵黄レシチン(卵黄ホスファチジルコリン)および大豆レシチン(大豆ホスファチジルコリン)である。

【0045】

有効成分としてのプロポフォルおよび油性成分を乳化剤を利用して乳化する方法は、当業者にとりよく知られている。例えば有効成分、油性成分および乳化剤の混合物に、注射用水を加えて粗乳化後、適当な高圧乳化機などを利用して精乳化(本乳化)する方法によることができる。

【0046】

有効成分、油性成分および乳化剤の配合割合は、得られる乳化液(プロポフォル含有脂肪乳剤)に局所麻酔剤を用時混合して得られる最終製品中に、各成分がそれぞれ0.5-5重量%、2-20重量%および0.25-5重量%含まれる量から選ばれるのが適当である。特に好ましい配合割合は、最終製品中にプロポフォル0.5-2重量%、油性成分5-10重量%および乳化剤0.5-2重量%が含まれる量から選択することができる。

【0047】

上記で調製される乳化液には、特に必要ではないが、所望により、各種の添加剤の適当量を更に添加配合することもできる。該添加剤としては、従来よりこの種の乳化液に添加配合できることが知られている酸化防止剤、抗菌剤、pH調節剤、等張化剤などを挙げることができる。酸化防止剤および抗菌剤の具体例としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、亜硫酸カリウムなどを例示できる。他の抗菌剤としては、例えばカプリル酸ナトリウム、安息香酸メチルなどが挙げられる。pH調節剤としては、水酸化ナトリウム、塩酸などを使用できる。等張化剤としてはグリセリン；ブドウ糖、果糖、マルトースなどの糖類；ソルビトール、キシリトールなどの糖アルコール類などを使用できる。これらの内、油溶性材料は、乳化液を構成する油性成分などに予め混合して利用することができる。水溶性材料は、注射用水に混合するか、または得られる乳化液の水相中に添加配合することができる。これらの添加配合量は、当業者にとり自明であり、従来知られているそれらの添加配合量と特に異ならない。

(1-3) 安定化剤

本発明に利用する安定化剤は、主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸、より好ましくは炭素数が14-18の直鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジリノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選ばれるリン脂質(a)、および主鎖炭素数が10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸、より好ましくは炭素数が14-18の直鎖状飽和もしくは不飽和脂肪酸(b)から選択される。

【0048】

リン脂質(a)を構成する脂肪酸および脂肪酸(b)の具体例としては、天然に存在する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸を挙げることができる。この脂肪酸には、例えばカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキジン酸、アラ

キドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸などの直鎖状脂肪酸、およびイソミリスチン酸、イソパルミチン酸、イソステアリン酸、イソアラキドン酸、フィタニン酸、コリノミコリン酸などの分枝鎖状脂肪酸が包含される。これらの内では、オレイン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸が好ましい。従って、これらを構成脂肪酸成分とするリン脂質(a)には、例えばジカプロイルホスファチジルグリセロール、ジラウロイルホスファチジン酸、ジミリストイルホスファチジルイノシトール、ジパルミトイルホスファチジルセリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジアラキドイルホスファチジルグリセロール、ジベヘニルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジルイノシトール、ジステアロイルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジルセリン、ジイソミリストイルホスファチジルグリセロール、ジイソステアロイルホスファチジル酸、ジイソアラキドイルホスファチジルイノシトール、フィタニールホスファチジルセリン、コリノミコリイルホスファチジルグリセロールなどが含まれる。

【0049】

これらの内では、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジルイノシトールおよびジステアロイルホスファチジルセリンが好ましく、中でもジステアロイルホスファチジルグリセロールおよびジステアロイルホスファチジン酸はより好ましい。

【0050】

リン脂質(a)および脂肪酸(b)としては、それぞれ前記例示の各化合物を一種単独で利用することができ、また2種以上を併用することもできる。また、本発明においては、前記リン脂質(a)と脂肪酸(b)に属するそれぞれの化合物を適宜併用して安定化剤として利用することも勿論可能である。

【0051】

前記リン脂質(a)の本発明脂肪乳剤中への配合量は、得られる本発明脂肪乳剤に局所麻酔剤を用時混合して調製される最終製品中にリン脂質(a)が0.01-1重量%(2種以上のリン脂質を併用する場合はそれらの合計量、以下同じ)含まれる量、より好ましくは0.01-0.7重量%含まれる量とするのが適当である。この範囲内での利用によって、得られる本発明脂肪乳剤に局所麻酔剤を用時配合する場合に

、本発明所期の優れた乳化安定性を保持する効果を奏し得る。

【0052】

また、前記脂肪酸(b)の本発明脂肪乳剤中への配合量は、得られる本発明脂肪乳剤に局所麻酔剤を用時混合して調製される最終製品中に、該脂肪酸(b)が0.2-5重量%(2種以上の脂肪酸を併用する場合はそれらの合計量、以下同じ)含まれる量、より好ましくは0.2-2重量%含まれる量、最も好ましくは0.2-0.7重量%含まれる量から選ばれるのが適当である。この範囲内での利用によって、得られる本発明脂肪乳剤に局所麻酔剤を用時配合する場合に、本発明所期の優れた乳化安定性を保持する効果を奏し得る。

【0053】

なお、リン脂質(a)と脂肪酸(b)とを併用する場合、両者はそれぞれ上記した範囲内から適宜選択して利用するのが有利であるが、両者の併用による相乗効果が期待できるため、両者とも上記範囲を下回る量で併用することもできる。一般には、両者の合計量が、0.01-1重量%となる範囲、より好ましくは0.01-0.7重量%となる範囲から選択することができる。この併用によっても、本発明所期の効果が奏される。

(1-4)本発明脂肪乳剤の調製

上記(1-3)項に記載の安定化剤は、前記(1-2)項に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤の乳化に先だって、有効成分、油性成分、乳化剤および必要に応じて添加される添加剤(油溶性材料)の混合物中に、更に追加配合することができる。得られる安定化剤を含む混合物を、注射用水中などの水中に乳化させることによって、所望の本発明脂肪乳剤を調製することができる。この乳化は、前記(1-3)項に記載した乳化と同様にして実施することができる。例えば、有効成分、油性成分、乳化剤および必要に応じて添加される油性材料の混合物に、注射用水および必要に応じて添加される水溶性材料を加えて粗乳化後、適当な高圧乳化機などを利用して精乳化(本乳化)する方法によることができる。

【0054】

なお、上記乳化は、特に常温下で行う必要はなく、通常知られているように適

当な加温条件(例えば、80℃以下、好ましくは約40-70℃程度)下で実施することもできる。

(1-5)本発明脂肪乳剤

かくして調製される本発明脂肪乳剤は、必要に応じてpH調整剤を加えてそのpHを8.2-8.3に調製後、常法に従い、適当な容器、例えばバイアルビン、シリンジ、プラスチックバッグ、アンプルなどに充填後、通常の滅菌操作、より好ましくは例えばオートクレーブを利用した高圧蒸気滅菌(例えば121℃、12分)により滅菌して製品とされる。

【0055】

該製品は、特定の安定化剤を含有していることに基づいて、該安定化剤自体が安全性に優れたものであるため、安全性が高い特徴を有するに加えて、優れた乳化安定性を有している。特にその乳化安定性は、該脂肪乳剤にリドカインなどの局所麻酔剤の無痛化に有効な量を用時混合しても乳化状態が実質的に変化せず、しかも、高圧蒸気滅菌などによっても良好な乳化状態が維持され、更に長時間(例えば40℃下で1ヶ月)の保存によっても所期の乳化状態が安定に維持されるという特徴を有している。

【0056】

この特徴を発揮するための、本発明脂肪乳剤における各成分の好適な配合割合および特に好適な配合割合(最終濃度)は、下記表1に示す通りである。

【0057】

【表 1】

成 分		好適な配合割合	特に好適な配合割合
局所麻酔剤(用時混合後)		0.01- 1 重量%	0.01- 0.5 重量%
プロポフォル		0.5 - 5 重量%	0.5 - 2 重量%
油 性 成 分		2 -20 重量%	5 -10 重量%
乳 化 剤		0.25 - 5 重量%	0.5 - 2 重量%
安定化剤	リン脂質	0.01- 1 重量%	0.01- 0.7 重量%
	脂肪酸	0.2 - 5 重量%	0.2 - 2 重量%
注 射 用 水		全体を 100 重量%とする量	

【0058】

本発明脂肪乳剤は、前述した通り、優れた乳化安定性を示すものであるに加えて、その乳化粒子の平均粒径が約 $0.3\mu\text{m}$ 以下と微細であり、且つ滅菌前後で該粒子径が実質的に変化しない利点もある。更に、この脂肪乳剤は、注射可能なpH域である約5-9において安定であり、温度安定性にも優れており、乳化粒子が負に帯電しており長期保存に耐える(40℃、1ヶ月の保存後で変化しない)。また、本発明脂肪乳剤は、その粘度および浸透圧を市販の栄養脂肪乳剤と同様のものに調製することができ、このものは投与時の患者負担が軽減されている。なお、配合されたプロポフォルの殆どは局所麻酔剤の用時混合後も油相に保持されている。

【0059】

本発明脂肪乳剤は、その用時に、前述した局所麻酔剤をこれに混合(例えば灌注)した後、全身麻酔剤乃至鎮静剤として静脈内投与乃至点滴投与される。その投与の間、乳化液自体安定であり、二層に分離したり、乳化粒子が巨大化するおそれはなく、安全に利用できる。

【0060】

本発明脂肪乳剤は、局所麻酔剤と用時混合できる各種の形態、例えば注射用キット製剤形態に調製することができる。該キット製剤形態の具体例としては、例えばダブルバック型、2室式シリンジ型、一体型(両頭針、連結針)などを挙げることができる。かかる注射用キット製剤形態への調製は、迅速かつ正確に実施す

ることができ、調製された製剤は、実用に際して配合時の菌汚染、針刺し事故などの危険を抑制できる。また、現在行われている3方活栓による投与においてもその粒子の増大を防止できる。

2 プロポフォール含有脂肪乳剤収容製品

本発明は、前述した本発明脂肪乳剤と局所麻酔剤との二剤を特定の容器に収容してなるプロポフォール含有脂肪乳剤収容製品(キット製剤形態)をも提供する。

【0061】

この製品に利用される容器の一具体例としては、例えば、使用時に開放して連通することができる仕切手段(隔壁)で区画された複室を有する可撓性容器を例示することができる。該容器自体は、既に例えば血液透析液などの輸液分野においてダブルバッグなどとして知られている。

【0062】

上記ダブルバッグ(プラスチック製袋状物)は、例えば、従来より医療用容器などに慣用されている各種の可撓性プラスチックで形成できる。該プラスチックはガスバリア性を有するのが好ましい。ガスバリア性を有するプラスチックの具体例としては、例えばポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、エチレン・ビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリエステルなどの樹脂を挙げることができる。本発明に利用する容器は、これら各種樹脂のフィルム乃至シートから構成されるか、これらフィルム乃至シートにシリカ、アルミナなどを蒸着させたシート乃至フィルムから構成されるか、これら各フィルム乃至シートの積層体から構成されるのが適当である。

【0063】

また、該容器に複室を形成する手段の具体例としては、例えば(1)隔壁を易剥離性溶着(イージーピール)により形成する方法(特開平2-4671号公報、実開平5-5138号公報など参照)、(2)室間をクリップで挟むことにより隔壁を形成する方法(特開昭63-309263号公報など参照)、(3)隔壁に開封可能な種々の連通手段を設ける方法(特公昭63-20550号公報など参照)などを挙げることができる。これ

らの内、(1)に記載の容器は特に大量生産に適しており、また連通作業も容易であるので好適である。即ち、該容器における隔壁の形成は、例えばプラスチック製袋状容器内面の一部分をヒートシールバーなどを用いて融着させることにより容易に実施できる。また、該シール部分は弱い押圧によって容易に開封できる。

【0064】

本発明製品は、上記のようなダブルバッグの一室に安定化されたプロポフォル含有脂肪乳剤を収容し、他の一室に局所麻酔剤を収容したものである。この薬液の収容は、例えば容器の上下端部に設けた薬液充填用乃至取出用口部材を介して行うことができる。得られる製品はその後、常法に従いオートクレーブを利用した高圧蒸気滅菌操作などにより滅菌処理することができる。また、該製品は、その用時に隔壁を開放して各室を連通させることによって、各室内に収容された両液が混合されて、所望の無痛化されたプロポフォル含有脂肪乳剤が調製される。該混合液は、全身麻酔剤乃至鎮静剤として、上記薬液取出用口部材より静脈内投与乃至点滴投与することができる。

3 無痛化されたプロポフォル含有脂肪乳剤

本発明は、また、局所麻酔剤の所定量と共に本発明脂肪乳剤を含有することを特徴とする無痛化されたプロポフォル含有脂肪乳剤（以下、「本発明無痛化脂肪乳剤」ということがある）を提供する。

【0065】

本発明者らは、前述したように、プロポフォル含有脂肪乳剤に特定の安定化剤の所定量を配合するときには、得られるプロポフォル含有脂肪乳剤は、これに無痛化のために局所麻酔剤を混合しても、その乳化安定性が長期に亘って実質的に損なわれないことを見出した。本発明無痛化脂肪乳剤は、この知見に基づいて完成されたものであり、予め無痛化に有効な量の局所麻酔剤をプロポフォル含有脂肪乳剤に添加配合したものである。

【0066】

本発明無痛化脂肪乳剤における局所麻酔剤は、前記本発明脂肪乳剤の項において記載した本発明脂肪乳剤に用時添加配合される局所麻酔剤と同様のものとする

ことができる。それらの添加配合量も、前述した用時添加配合される量と同様のものとすることができる。

【0067】

局所麻酔剤の添加は、前記(1-2)項に記載のプロポフォル含有脂肪乳剤の乳化に先だって行ってもよく、乳化後に行ってもよい。

【0068】

乳化に先立って局所麻酔剤を添加する方法は、例えば、プロポフォル、油性成分、乳化剤、必要に応じて添加される添加剤(油溶性材料)および局所麻酔剤を混合し、得られる混合物を、注射用水(水溶性材料を必要に応じて添加することができる)中に乳化させることによって実施され、かくして所望の本発明無痛化脂肪乳剤を調製することができる。この乳化は、前記(1-3)項に記載した乳化と同様にして、予め粗乳化後、適当な高圧乳化機などを利用して精乳化(本乳化)する方法によって実施することができる。

【0069】

また、乳化後に局所麻酔剤を添加する場合は、乳化調製された後の本発明脂肪乳剤に所定量の局所麻酔剤を添加混合すればよい。この方法はより具体的には、例えば、プロポフォル、油性成分、乳化剤、必要に応じて添加される添加剤(油溶性材料)を混合し、得られる混合物を注射用水(水溶性材料を必要に応じて添加することができる)中に乳化させた後、得られる乳化液に局所麻酔剤を溶解混合することによって実施され、かくして所望の本発明無痛化脂肪乳剤を調製することができる。この乳化は、前記(1-3)項に記載した乳化と同様にして、予め粗乳化後、適当な高圧乳化機などを利用して精乳化(本乳化)する方法によって実施することができる。この乳化液に局所麻酔剤を溶解混合する場合も、乳化粒子の粒子径は、乳化前に局所麻酔剤を添加配合して得られる乳化製剤における乳化粒子と実質的に変化のない微細、均整なものである。

【0070】

上記のようにして調製される本発明無痛化脂肪乳剤は、常法に従い適当な容器、例えばバイアル瓶、シリンジ、プラスチックバッグ、アンプルなどに充填後、通常の滅菌操作、より好ましくはオートクレーブを利用した高圧蒸気滅菌(例え

ば121℃、12分)などにより滅菌して製品とされる。

【0071】

該製品は、安全性に優れた安定化剤と共に局所麻酔剤を予め一剤中に配合したものであり、用時混合の操作が不要であり、取り扱い性なども非常に簡便であり、しかもキット製剤形態の製品とは異なって、隔壁の開通忘れなどによる用時混合不良による医療事故の心配は皆無である利点を有している。より重要なことに、該製品は、その調製時に優れた乳化安定性を有し、しかも該乳化安定性を実質的に変化させることなく長時間に亘って維持する特徴を有している。

【0072】

該製品は、優れた乳化安定性を有するに加えて、その乳化粒子は負に帯電しており、その平均粒径が約 $0.3\mu\text{m}$ 以下と微細であり、滅菌前後で該粒子径が実質的に変化せず、注射可能な約5-9のpH域において長時間安定であり、その温度安定性も優れている(40℃、1ヶ月の保存後で乳化粒子に実質的変化はない)特徴をも有している。更に、本発明無痛化脂肪乳剤は、その粘度および浸透圧を市販の栄養脂肪乳剤と同様のものに調製して患者への負担を軽減することができるものであり、配合されたプロポフォルの殆どは安定に油相に保持されるものである。

【0073】

本発明無痛化脂肪乳剤は、従来のプロポフォル含有脂肪乳剤と同様に、全身麻酔剤乃至鎮静剤として、静脈内投与乃至点滴投与することができ、特に、その投与によっても副作用としての疼痛(血管痛)を実質的に伴わない利点を有している。

【0074】

【実施例】

以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。

【0075】

【実施例1-10】

下記表2および表3に示す各成分からなる本発明脂肪乳剤を調製した。

【0076】

【表2】

成分 (w/w%)	実施例					
	1	2	3	4	5	6
プロポフォル	1	1	1	1	2	1
大豆油	10	10	10	10	10	-
中鎖トリグリセリド	-	-	-	-	-	10
乳化剤	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
安定化剤						
DSPG	-	0.05	0.1	0.4	0.1	0.1
DSPA	-	-	-	-	-	-
オレイン酸	0.5	-	-	-	-	-

【0077】

【表3】

成分 (w/w%)	実施例				比較例	対照品
	7	8	9	10	1	
プロポフォル	1	2	1	1	1	1
大豆油	-	-	10	10	10	-
中鎖トリグリセリド	5	5	-	-	-	10
乳化剤	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
安定化剤					0.1 [*]	
DSPG	0.1	0.1	-	-	-	-
DSPA	-	-	0.1	0.5	-	-
オレイン酸	-	-	-	-	-	-

比較例 1 における^{*}印は DSPC (ジステアロイルホスファチジルコリン) の添加量を示す。

【0078】

表中、各成分は次のものを示す。

【0079】

大豆油：精製大豆油 (吉原製油社製)

中鎖トリグリセリド：商品名「パナセート810」 (日本油脂社製)

乳化剤：レシチン(精製卵黄レシチン；キューピー社製)

安定化剤：DSPG：ジステアロイルホスファチジルグリセロール、DSPA：ジステアロイルホスファチジン酸

即ち、表2および表3に記載の各成分中、プロポフォル、大豆油および中鎖トリグリセリドを混合し、次いで混合物に乳化剤および安定化剤を添加した後、このものに最終濃度が2.21%となる量のグリセリンを注射用水に溶解した液を加えて、ポリトロン（KINEMATICA社製、ポリトロンロータ・ステータ式ホモジナイザー）を用いて窒素気流下、加温して、25000回転で10分間粗乳化した。

【0080】

次いで、得られた粗乳化液をpH8.2-8.3に調製後、APVゴウリンホモジナイザー（日本APV株式会社）を用いて、平均粒子径が $0.3\mu\text{m}$ 以下となるまで、窒素気流下、乳化温度40-80℃、乳化圧550kg/cm²で精乳化した。

【0081】

得られた乳化液を10mL容のガラスバイアルに10mL充填し、密封後、オートクレーブにて高圧蒸気滅菌(121℃、12分)して、安定化剤を含有するプロポフォル含有脂肪乳剤(本発明脂肪乳剤)試料を得た。

【0082】

【比較例1】

実施例9において、安定化剤として利用したDSPA(ジステアロイルホスファチジン酸)に代えて、DSPC(ジステアロイルホスファチジルコリン)の同量を用いて、同様に比較脂肪乳剤試料を調製した。

【0083】

【試験例1】

実施例1-10で得た本発明脂肪乳剤試料と、2%リドカイン(「キシロカイン注射液2%」、アストラゼネカ社製)とを、9:1(容量比)となる割合で混合して、本発明無痛化プロポフォル含有脂肪乳剤試料を調製した。

【0084】

また、比較例1で得た比較脂肪乳剤試料に、上記と同様に2%リドカインを9:1(容量比)となる割合で混合して、比較脂肪乳剤試料を調製した。

【0085】

更に、対照として市販のプロポフォル含有脂肪乳剤（「1%ディプリバン注」、アストラゼネカ社製、プロポフォル1w/v%、大豆油10w/v%および乳化剤1.2w/v%含有）に、上記と同様にして2%リドカインを9:1(容量比)となる割合で混合して、対照脂肪乳剤試料を調製した。

【0086】

得られた各試料について、その乳化粒子の平均粒子径を、調製3時間後、6時間後および24時間後に測定した。平均粒子径は、動的光散乱法により測定した。

【0087】

得られた結果を、リドカイン配合前の各脂肪乳剤(本発明実施例1-10で調製したもの、比較例1で調製したものおよび市販プロポフォル含有脂肪乳剤)における乳化粒子の平均粒子径測定結果(表中、配合前と表示した項)と共に、下記表4および表5に示す。

【0088】

また、表4および表5には、リドカイン配合前および配合後(製剤調製直後)の各試料のpHをpHメーター（「HM-30G」、東亜ディーケーケー社製）により求めた結果を併記する。

【0089】

更に、表4および表5には、各試料の調製24時間後の外観を目視観察した結果を併記する。なお、この結果の項に示される○印は、乳化液が二層に分離していないことを示し、×印は二層分離が認められたことを示す。

【0090】

【表4】

		実 施 例					
		1	2	3	4	5	6
平均粒子径 (μ m)	前値	0.21	0.21	0.22	0.25	0.20	0.20
	3 時間後	0.21	0.23	0.23	0.24	0.20	0.20
	6 時間後	0.21	0.24	0.23	0.23	0.21	0.20
	24 時間後	0.21	0.24	0.22	0.24	0.21	0.20
pH	配合前	8.16	7.28	7.30	7.39	7.04	6.90
	配合後	6.50	5.78	5.78	5.93	5.55	5.65
外観(24 時間後)		○	○	○	○	○	○

【0091】

【表5】

		実 施 例				比較例	対照品
		7	8	9	10	1	
平均粒子径 (μ m)	前値	0.21	0.21	0.22	0.20	0.21	0.21
	3 時間後	0.21	0.21	0.23	0.20	0.22	0.21
	6 時間後	0.21	0.22	0.24	0.21	0.22	0.22
	24 時間後	0.21	0.22	0.22	0.19	0.23	0.23
pH	配合前	6.80	7.15	7.48	7.60	6.92	7.85
	配合後	5.73	5.49	5.95	6.39	5.75	6.05
外観(24 時間後)		○	○	○	○	×	×

【0092】

表4および表5に示される結果より、本発明脂肪乳剤試料(各実施例で得られたもの)の利用によれば、比較例1で得られた比較試料と対比して、リドカイン配合の24時間後も、pH変化はほぼ同じであるにもかかわらず、乳化粒子の平均粒子径の増大は認められず、二層分離もなく、優れた乳化安定性を有していることが明らかである。

【0093】

なお、各実施例で調製した本発明脂肪乳剤試料について、それらをリドカイン

配合前に40℃下に1ヶ月間保存して安定性を調べたところ、外観に変化は認められず、保存安定性に優れたものであることが判った。この保存安定性は、実施例3および7で調製した本発明脂肪乳剤試料において特に優れることが確認された。

【0094】

また、上記で試験した本発明脂肪乳剤試料は、いずれもその静注による副作用(疼痛)が防止乃至緩和されたものである。

【0095】

【実施例11-14】

下記表6に示す各成分からなる本発明無痛化脂肪乳剤を調製した。

【0096】

【表6】

成 分 (w/v%)	実 施 例				比較例
	11	12	13	14	2
プロポフォル	1	1	1	1	1
塩酸リドカイン	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2
大豆油	10	10	-	-	10
中鎖トリグリセリド	-	-	10	5	-
乳化剤	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
安定化剤(DSPG)	0.1	0.1	0.1	0.1	-

【0097】

表中、各成分は前記表2および表3に示すそれらと同じである。

【0098】

即ち、表6に記載の各成分中、プロポフォル、塩酸リドカイン、大豆油および中鎖トリグリセリドを混合し、次いで混合物に乳化剤および安定化剤を添加した後、このものに最終濃度が2.21%となる量のグリセリンを注射用水に溶解した液を加えて、ポリトロン（KINEMATICA社製、ポリトロンロータ・ステータ式ホモジナイザー）を用いて窒素気流下、加温して、25000回転で10分間粗乳化した。

【0099】

次いで、得られた粗乳化液をpH8.2-8.3に調製後、APVゴウリンホモジナイザー

(日本APV株式会社)を用いて、平均粒子径が約 $0.3\mu\text{m}$ 以下となるまで、窒素気流下、乳化温度 $40\text{--}80^{\circ}\text{C}$ 、乳化圧 $550\text{kg}/\text{cm}^2$ で精乳化した。

【0100】

得られた乳化液を10mL容のガラスバイアルに10mL充填し、密封後、オートクレーブにて高圧蒸気滅菌(121°C 、12分)して、本発明無痛化脂肪乳剤試料を得た。

【0101】

【比較例2】

実施例11において、安定化剤としてのDSPG(ジステアロイルホスファチジン酸)を配合しない以外は、同様にして比較脂肪乳剤試料を調製した。

【0102】

【試験例2】

実施例11-14で得た本発明無痛化脂肪乳剤試料および比較例2で得た比較脂肪乳剤試料について、各試料の乳化安定性に重大な影響を与える操作である高圧蒸気滅菌の前および後に、それぞれ乳化粒子の平均粒子径を、試験例1と同様にして測定した。

【0103】

得られた結果を、前記表4および表5と同様にして下記表7に示す。

【0104】

【表7】

平均粒子径(μm)	実 施 例				比較例 2
	11	12	13	14	
滅 菌 前	0.22	0.21	0.21	0.19	0.21
滅 菌 後	0.21	0.21	0.22	0.21	2.29

【0105】

表7に示される結果より、本発明無痛化脂肪乳剤試料は、滅菌前後において乳化粒子の平均粒径に実質的に変化はなく、いずれも微細均一なものであり、従って優れた乳化安定性を有していることが明らかである。これに対して、安定化剤を配合することなく、塩酸リドカインのみを無痛化のために配合したプロポフォ

ール含有脂肪乳剤は、比較例2として示すとおり、滅菌後に乳化粒子の巨大化が
起こり、乳化安定性が極端に低下することが判る。

【0106】

また、実施例11-14で調製した本発明無痛化脂肪乳剤試料を40℃で1ヶ月間保
存し、その外観変化を観察した結果、いずれも変化は認められず、従って長期保
存安定性を有することが確認された。

【0107】

なお、上記で試験した本発明無痛化脂肪乳剤試料は、いずれも静注による副作
用である疼痛の防止乃至緩和されたものである。

【書類名】

要約書

【要約】

【課題】 プロポフォール含有脂肪乳剤の投与時の血管痛を緩和するために該乳剤にリドカインなどの局所麻酔剤を添加することができ、この添加によって乳剤が不安定となる弊害を未然に防止した安定なプロポフォール含有脂肪乳剤を提供する。

【解決手段】 例えばリドカインのような局所麻酔剤を無痛化のために用時混合されるプロポフォール含有脂肪乳剤であって、安定化剤として特定の脂肪酸を構成脂肪酸成分とするホスファチジルグリセロールなどの0.01-1重量%および／または特定脂肪酸の0.2-5重量%を含有するプロポフォール含有脂肪乳剤。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号

[000149435]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1990年 8月29日
新規登録
徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
株式会社大塚製薬工場